

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

N° 195

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

TAMARA TATAR

NÉE LE 28 JUILLET 1911 A KICHINEFF (U.R.S.S.)

LE POINT ISOÉLECTRIQUE : SES VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES

EVOLUTION PHYSICO-CHIMIQUE

(POINTS ISOÉLECTRIQUES)

DU SÉRUM DES CANCÉREUX

EN COURS DE TRAITEMENT

PAR LES ACIDES AMINÉS

Président : M. TIFFENEAU, Professeur.

CLERMONT-FERRAND

IMPRIMERIE GÉNÉRALE, DE BUSSAC, 2, COURS SABLON

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

N°

—
THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

TAMARA TATAR

NÉE LE 28 JUILLET 1911 A KICHINEFF (U.R.S.S.)

LE POINT ISOÉLECTRIQUE : SES VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES

EVOLUTION PHYSICO-CHIMIQUE

(POINTS ISOÉLECTRIQUES)

DU SÉRUM DES CANCÉREUX

EN COURS DE TRAITEMENT

PAR LES ACIDES AMINÉS

Président : M. TIFFENEAU, Professeur.

CLERMONT-FERRAND

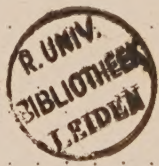
IMPRIMERIE GÉNÉRALE, DE BUSSAC, 2, COURS SABLON

1941

LE DOYEN BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALERY.
	RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	N...
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	N...
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	VELTER.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	HARVIER.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	N...
Clinique de la Tuberculose	M. VILLARET.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	TROISIER.
Clinique de cardiologie	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	LAUBRY.
Assistance Médico-sociale	Clovis VINCENT.
	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE . . . Pathologie chirurgicale.	GIROUD . . . Histologie.
BARIETY . . . Pathologie médicale.	HAGUENAU . . Pathologie médicale.
BERNARD Etienne. Pathologie médicale.	HALPHEN . . . Oto-rhino-laryngologie.
BESANÇON (Justin) Hydrologie.	JOANNON . . . Hygiène.
BOULANGER. . Chimie.	LACOMME . . . Obstétrique.
BONNET . . . Bactériologie.	LANTUEJOUL . Obstétrique.
BOULIN . . . Pathologie médicale.	LAVIER . . . Parasitologie.
BROUET . . . Pathologie médicale.	LELONG . . . Pathologie médicale.
BULLIARD. . . Histologie.	LEMAIRE . . Pathologie expérimentale.
CACHERA . . . Pathologie médicale.	LENEGRE . . . Pathologie médicale.
CORDIER . . . Anatomie.	Mlle J. LEVY . . Pharmacologie.
COSTE . . . Pathologie médicale.	MARCHAL . . . Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger). Urologie.	MENEGAUX . . Pathologie chirurgicale.
DELARUE . . . Anatomie pathologique.	MOLLARET . . Pathologie médicale.
DELAY . . . Pathologie médicale.	MOUQUIN . . . Pathologie médicale.
DEGREZ (H.) . . Physique.	PATEL . . . Pathologie chirurgicale.
DESOILLE . . . Médecine légale.	PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
DIGONNET . . Obstétrique.	RENARD . . . Ophtalmologie.
DOGNON . . . Physique.	RICHET . . . Physiologie.
FEVRE . . . Pathologie chirurgicale.	SENEQUE . . . Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO Pathologie chirurgicale.	SICARD . . . Pathologie chirurgicale.
GALLIARD . . Parasitologie.	SOULIE . . . Pathologie médicale.
GARCIN . . . Pathologie médicale.	SUREAU . . . Obstétrique.
Mlle GAUTHIER-VILLARS Anatomie pathologique.	TURPIN . . . Pathologie médicale.
DE GENNES . . Pathologie médicale.	WILMOTH . . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
BUSQUET . . . Pharmacologie.	LE LORIER . . Obstétrique.
CHAILLEY-BERT. Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
GUENIOT . . . Obstétrique.	VAUDESCAL . . Obstétrique.
HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN . . Anatomie pathologique.
PIEDELIEVRE . Médecine légale.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE.

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRULÉ		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER . . .	
CHEVALLIER . .		de GAUDART	
DONZELOT . . .		d'ALLAINES . .	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL . . .		MOULONGUET .	
LAROCHE G. . .		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY	
SEZARY			
MM.			
ECALLE	Clinique obstétricale.		
METZGER			
PORTES			
VIGNES			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A MON PERE

*Je leur dois tout. Leur vie de
labeur et de loyauté est pour moi
le plus précieux des exemple.*

*Infiniment reconnaissante de tant de
sacrifices consentis, je leur dédie
ce modeste travail, bien faible
témoignage d'une tendre et pro-
fonde affection.*

A MES SŒURS

A MON BEAU-FRERE

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

PROFESSEUR DE PHARMACOLOGIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES
ET DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*En reconnaissance pour le très
grand honneur qu'il nous a fait en
acceptant la présidence de cette
thèse. Respectueux hommage.*

A MON MAITRE LE PROFESSEUR VLÈS

PROFESSEUR DE PHYSIQUE BIOLOGIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Qui nous a inspiré ce travail.

*Qu'il veuille bien trouver ici l'hom-
mage de notre profonde gratitude,
de notre admiration pour la qua-
lité rare de son enseignement et
sa paternelle bonté.*

*Faible témoignage de gratitude pour
sa constante bienveillance à notre
égard et pour la formation scien-
tifique reçue dans son laboratoire.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ REISS

A MON AMIE ET CAMARADE DE LABORATOIRE

MADAME BESSIERES-KREIMER

INGÉNIEUR I. C. S.

*Qui a effectué toutes les catapho-
rèses et les dosages de ce travail.*

*En témoignage de ma reconnais-
sance et de ma profonde amitié.*

A TOUS LES COLLABORATEURS
DU LABORATOIRE DE L'INSTITUT
DE PHYSIQUE BIOLOGIQUE DE STRASBOURG

*En souvenir des années inoublia-
bles passées ensemble.*

A MES MAÎTRES DE LA FACULTE
DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Le Point isoélectrique : ses variations physiologiques et pathologiques

Evolution physico-chimique

(Points isoélectriques)

du Sérum des Cancéreux en cours de traitement par les Acides aminés

par

Tamara TATAR

SOMMAIRE

PREMIERE PARTIE

LE POINT ISOÉLECTRIQUE, SES VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES	page 9
I. — Introduction : position du problème.....	9
1° <i>Historique.</i>	9
2° <i>Rappel des notions relatives au point isoélectrique.</i>	10
3° <i>Mesure des points isoélectriques. Différentes méthodes.</i>	13
4° <i>Variations physiologiques et pathologiques des points isoélectriques.</i>	15
5° <i>Points isoélectriques et cancer ; essais d'une thérapeutique physico-chimique.</i>	19

II. — Conditions expérimentales des présentes recherches.....	23
1° <i>Techniques</i>	23
a) <i>Dispositif pour la cataphorèse</i>	23
b) <i>Mesure du pouvoir alexique</i>	25
c) <i>Diverses données accessoires</i>	25
2° <i>Analyse des graphiques d'évolution des points isoélectriques</i>	26
1° <i>Construction des graphiques</i>	26
2° <i>Principaux accidents repérés dans les graphiques</i>	27

DEUXIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE ET PHYSICO-CHIMIQUE D'UN CAS DE CANCER (SARCOME), SUIVI PENDANT SEPT ANS PAR LES DÉPLA- CEMENTS DES POINTS ISOÉLECTRIQUES DU SÉRUM....	29
Etude d'un sarcome du cuir chevelu de la région occipitale...	30
1° <i>Observation clinique</i>	30
2° <i>Evolution physico-chimique</i>	33

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION DES DONNÉES ACQUISES SUR LE SPECTRE DE CATA- PHORÈSE.....	36
I. — Indications pronostiques.....	36
II. — Remarques diverses sur les actions intercurrentes.....	37
III. — Action physico-chimique du traitement par les acides aminés.....	38
CONCLUSIONS.....	40
BIBLIOGRAPHIE.....	41

PREMIERE PARTIE

LE POINT ISOÉLECTRIQUE SES VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES

I. Introduction : Position du problème.

1. HISTORIQUE

Ce sont surtout les recherches fondamentales de LOEB (1918-1921) (13) sur la physico-chimie des protides, qui ont attiré l'attention des biologistes sur la notion de point isoélectrique, et qui ont contribué à répandre l'emploi de cette caractéristique dans un grand nombre de recherches biologiques.

Mais c'est seulement à partir de 1924, à la suite de la mise en évidence des décalages pathologiques des points isoélectriques dans la purée musculaire de la Souris (VLÈS et DE COULON) (31) et du rôle de ces décalages dans la cancérisation expérimentale, que cette donnée a pris pied en médecine pour l'étude de certains processus pathologiques.

Depuis cette époque, c'est-à-dire depuis seize ans, le nombre des auteurs qui ont étudié des problèmes pathologiques ou physiologiques par les variations des points isoélectriques est devenu assez considérable, et les domaines les plus divers ont été explorés à ce point de vue. C'est surtout le sérum qui a été l'objet de l'attention des expérimentateurs.

VLÈS et DE COULON (1926) (32) ont les premiers examiné les modifications des points isoélectriques du sérum dans diverses infections aiguës (scarlatine, erysipèle, grippe), des infections chroniques (syphilis, tuberculose). La répercussion des infections aiguës sur les points isoélectriques du sérum (19) et du plasma (21), a été reprise et développée par ROSSIER (1926-1927); L. et H. CARVALHO (1933) (5), BERNSTEIN (1934-1936),

(4), ont étudié cette variable dans la tuberculose, ROSSIER et LUSCHSINGER (1926) (15, 23), dans la syphilis; PAVIOT, FLORENCE, H. et L. JARRICOT (1934) (7), ont examiné les chocs anaphylactiques et les cellulites; TOMIOKA (1936) (25), l'aliénation mentale; DEBROISE (1926) (8, 9), la grossesse; BERNARD (1934-1936) (2), le choc opératoire. D'autre part, ROSSIER (1926) (22), a cherché à relier le point isoélectrique, avec la vitesse de sédimentation globulaire; VLÈS, PRAGER et BERNSTEIN (1931) (44), avec le pouvoir alexique du sérum; J. WEIL (1930) (46), avec le chlore et le sodium ultrafiltrables du sérum.

Mais le fond des recherches a été un travail très considérable effectué par VLÈS et DE COULON (33, 39) et VLÈS (28, 30), sur les variations des points isoélectriques dans le sérum des cancéreux; divers résultats de ces auteurs dans ce domaine ont été récemment retrouvés par M. FAGUET (1936) (10). Le présent travail devant être consacré au sérum des cancéreux, nous renvoyons à un chapitre postérieur pour le détail de ces recherches.

D'autre part, depuis 1929, l'Institut de Physique biologique a établi une collection de mesures de points isoélectriques de sérums de cancéreux, suivis pendant des périodes plus ou moins longues, et soumis à des éventualités thérapeutiques diverses. Nous avons eu l'occasion, comme assistante technique du Centre anticancéreux, de prendre notre part dans l'élaboration de ces matériaux; c'est de ceux-ci qu'est tiré le cas qui sera étudié dans le présent mémoire. Notre intention a été de choisir dans la collection des sérums cancéreux un exemple montrant les évolutions les plus typiques et correspondant aux diverses éventualités qu'on peut rencontrer dans la pratique clinique.

2. RAPPEL DES NOTIONS RELATIVES AU POINT ISOÉLECTRIQUE

Sans insister sur la théorie du point isoélectrique que l'on trouvera dans divers Traités de chimie-physique (26), nous rappellerons que les substances protéiques sont des ampholytes, c'est-à-dire que leurs molécules sont susceptibles de posséder à la fois des fonctions acides (carboxyles) et des fonctions basiques (groupements aminés hydrolysés). On peut donc schématiser ces corps par la formule générale $\text{OH} - \text{R} - \text{H}$, où est représentée une molécule pouvant libérer par dissociation

électrolytique (fig. 1) des ions H^+ et des ions OH^- ; mais ces deux sortes d'ions se dissocient inégalement suivant le pH, et les propriétés acides ou basiques de la molécule vont dépendre de la réaction du milieu. Dans un milieu alcalin, de pH

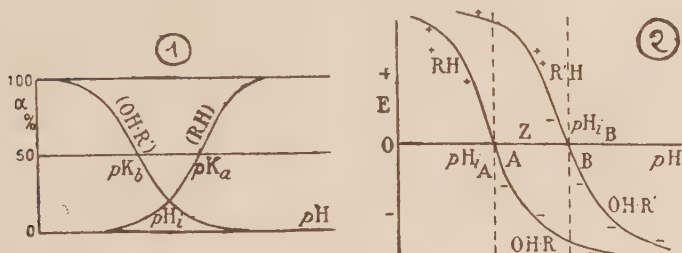


Fig. 1. — Degré de dissociation en fonction du pH pour la valence acide et la valence alcaline d'un ampholyte OH-R-H. Le point isoélectrique pH_i est l'intersection des deux courbes. (VLÈS, 1925).

Fig. 2. — Mélange de deux ampholytes monovalents, leur charge E en fonction du pH. Dans la zone Z comprise entre les points isoélectriques respectifs des deux ampholytes, l'un fonctionne comme anion, l'autre comme cation, et un complexe peut être réalisé. (VLÈS, 1925).

élevé, l'ampholyte se comportera comme un acide et pourra former des sels avec une base (par exemple glycinate de soude); dans un milieu acide, zone des pH bas, au contraire, la molécule se comportera comme une base et pourra donner cette fois des sels par combinaison avec un acide (par exemple chlorure de glycocole). Effectivement la dissociation des ions H^+ de la molécule diminue quand on va vers les pH bas, tandis que la fonction alcaline se libère au contraire vers les mêmes pH bas et diminue vers les pH élevés: la molécule prend le caractère prédominant dans la sommation de ces deux effets inverses.

Ce caractère double de l'ampholyte commande toute une série de propriétés: si nous mettons le corps dans un tube en U parcouru par un courant électrique continu, le radical R se transportera en milieu de pH bas vers le pôle négatif, et en milieu de pH élevé vers le pôle positif; il pourra donc exister dans l'échelle des pH une valeur de la réaction pour laquelle l'ampholyte ne subira de transport ni vers l'anode ni vers la cathode, c'est-à-dire sera électriquement neutre parce que ses deux types de valences s'équilibreront exacte-

ment. Ce point de transition est le point isoélectrique ou pHi (1).

L'intérêt pratique de cette notion est que le point isoélectrique représente une caractéristique spécifique extrêmement importante des substances ampholytiques. Il correspond à toutes sortes de propriétés particulières : minimum de solubilité, maximum d'instabilité en solution (floculation des colloïdes), viscosité minima, liaison minima avec les électrolytes périphériques (c'est-à-dire faculté minima de combinaison), maximum ou minimum des constantes optiques, etc.

Le problème de l'ampholyte prend un aspect plus compliqué dans le cas d'un mélange de plusieurs de ces corps, ce qui est la condition réalisée habituellement en biologie, puisque les liquides de l'organisme tel que le sang sont des mélanges de plusieurs albumines. VLÈS (1925) (27), a donné un exposé du problème au point de vue théorique, et a montré que l'on pouvait calculer des associations en complexes de plusieurs ampholytes.

Imaginons une solution de deux albumines A et B représentée par les symboles $HROH$ et $HR'OH$ et considérons-les comme des ampholytes monovalents, c'est-à-dire comme n'étant capable de ne libérer qu'une seule valence acide ou basique ; et appelons le point isoélectrique de A, $pHiA$, et celui de B, $pHiB$. Pour fixer les idées attribuons à $pHiA$ la valeur de 6 et à $pHiB$ la valeur de 10. Au-dessus de pH 10 la solution de ces ampholytes ne contiendra que des ions protéiques électro-négatifs : $-ROH$ et $-R'OH$, tandis qu'en-dessous de pH 6 les ions protéiques seront positifs : $+RH$ et $+R'H$, mais dans les solutions de pH compris entre pH 6 et pH 10 nous aurons un mélange d'ions positifs et d'ions négatifs $+R - H$ et $-R'OH$. Ces ions pourront alors former un complexe qui sera également un ampholyte et aura lui aussi un point isoélectrique que nous appellerons $pHiC$. Ce complexe n'existera que dans une zone Z très limitée de pH : plus on s'éloignera de cette zone, plus il aura tendance à se dissocier en ses éléments constituants (fig. 2).

(1) On distingue aujourd'hui le *point isoélectrique* du *point isoionique*. Le premier est la neutralité électrique en présence d'un milieu complexe, où il y a des ions de sels susceptibles de salifier les valences de l'ampholyte ; le second est l'aboutissant du premier en l'absence de sels, les valences n'étant saturées que par des ions H^+ ou OH^- . Il est évident que le point isoélectrique proprement dit va varier avec la concentration et la nature des sels ; il est, en somme, caractéristique d'un milieu donné : aussi, au point de vue biologique, est-il plus intéressant que le point isoionique, en ce qu'il reflète les conditions naturelles.

Si l'on soumet à la cataphorèse le mélange des ampholytes A et B on pourra mettre en évidence trois points isoélectriques pH_A , pH_B , pH_C ; en outre, on constatera la présence de deux autres points où le transport sera égal dans les deux sens, mais où le système sera négatif du côté des faibles pH et positif du côté des forts pH , alors que l'inverse a lieu au point isoélectrique. Ces points seront appelés *points neutres de seconde espèce* pN . Lorsqu'il se trouve mélangé un nombre quelconque d'ampholytes, il est possible que les complexes primaires formés entre ces constituants, du fait qu'ils sont eux-mêmes ampholytes, forment entre eux des *complexes de complexes*, lesquels peuvent aller, si les conditions de pH le permettent, jusqu'à la constitution d'un complexe global de pH résultant total (VLÈS).

D'autre part, un ampholyte polyvalent, c'est-à-dire ayant plusieurs valences acides ou alcalines, est susceptible de présenter dans l'échelle des pH plusieurs points isoélectriques, correspondant aux valences *actuellement* libérables dans une région déterminée de l'échelle des pH .

3. MESURE DES POINTS ISOÉLECTRIQUES DIFFÉRENTES MÉTHODES

Différentes techniques peuvent être employées pour mettre en évidence le ou les points isoélectriques d'une substance protéique.

1° **Méthode fondée sur le transport électrique : cataphorèse.** — C'est la méthode de définition directe, qui consiste à placer la solution d'ampholyte dans une série de tubes en U dont chacun correspond à un pH différent, et à en déterminer le transport électrique. On note le pH pour lequel le transport est nul ou s'inverse. Cette méthode ayant servi pour tous les exemples cités dans le présent travail, nous en décrirons, tout à l'heure, la technique avec plus de détails.

2° **Méthodes fondées sur le minimum de solubilité des protides au point isoélectrique.** — On peut utiliser le minimum de solubilité au point isoélectrique, général à tous les ampholytes, pour déterminer ce point. Parmi les procédés employés pour mettre en évidence le minimum de solubilité,

le plus classique est celui de l'indice d'alcool : sur des quantités égales de solution protéique à des pH différents, on ajoute des quantités égales d'alcool à 95°, et un maximum de trouble se produit au point isoélectrique ; inversement on peut chercher le nombre de centimètres cubes d'alcool qu'il faut ajouter à une quantité constante de chaque solution pour atteindre le début de trouble (FENN, PAULI, etc.). Dans quelques cas, le trouble peut d'ailleurs se produire directement au point isoélectrique sans addition d'alcool. On peut avec avantage employer des méthodes optiques (néphélométriques, opacimétriques), pour préciser le maximum de diffusion de la lumière par le milieu trouble (voir par exemple KRAEMER et DEXTER, 1927) (11).

VLÈS et DE COULON ont indiqué en 1924 (31) que le point isoélectrique trouvé par la méthode d'indice d'alcool peut ne pas être toujours en coïncidence avec le point isoélectrique de cataphorèse, surtout pour un système compliqué comme le sérum à points isoélectriques multiples. JANET DANIEL (1935) (7), étudiant les phénomènes électrocinétiques sur la gélatine, a montré que le point isoélectrique de ce protide est abaissé par l'action d'alcool, et qu'il y a proportionnalité entre le décalage du point isoélectrique et le volume pour cent de l'alcool ; ce phénomène est d'ailleurs la répercussion probable du changement de constante diélectrique du solvant par mélange avec l'alcool ; et il y a une relation analogue du même type, mais de pente inverse, entre le décalage du point isoélectrique et la constante diélectrique du système.

3° Méthodes fondées sur des réactions colorées. — Ces réactions sont du type de celles utilisées par LOEB (1922) (14), pour la gélatine ; elles consistent à introduire la substance protéique dans des réactions colorées où elle joue le rôle de cation ou d'anion ; la réaction est par conséquent visible, en général, d'un seul côté du point isoélectrique (si le degré de dissociation est nul à celui-ci). On peut utiliser ainsi comme réactifs, pour une région de pH supérieur au point isoélectrique : le nitrate d'Argent, le chlorure de Nickel, le rouge neutre, ou la fuchsine basique ; au-dessous du point isoélectrique, le ferrocyanure de Potassium, le sulfocyanate de Sodium, l'éosine acide, la fuchsine acide.

4° Méthodes basées sur le décalage de pH (26). — Comme des acides ou des bases faibles qui s'hydrolysent, les ampholytes tendent à imposer un certain pH aux milieux dans lesquels

on les place ; le calcul montre que ce pH est celui du point isoélectrique de l'ampholyte. Effectivement une substance protéique mise dans un milieu de pH plus ou moins éloigné du point isoélectrique tend à décaler ce pH et à le ramener vers le point isoélectrique : « le point isoélectrique attire le pH ». En mesurant le sens d'un tel décalage et cherchant son inversion sur des solutions échelonnées, on peut par interpolation arriver à préciser le point isoélectrique (Cf. 48).

5° Méthodes fondées sur le croisement des courbes de neutralisation. — Il résulte des recherches sur le point isoélectriques faites par SÖRENSEN, LINDERSTRÖM-LANG et LUND (1926) (24), LINDERSTRÖM-LANG (1929) (12), que si l'on fait des courbes de neutralisation d'un ampholyte avec des quantités constantes d'ampholyte et des concentrations différentes d'acides ou de bases, les différentes courbes de neutralisation obtenues se croisent au point isoionique.

6° Méthodes fondées sur les propriétés optiques. — Toute une série de propriétés optiques étudiées en fonction du pH (pouvoir rotatoire, spectres d'absorption visible ou ultraviolet), montrent, comme l'on sait, des variations caractéristiques qui permettent, en première approximation, de calculer les pK ; dans beaucoup de ces méthodes, les points isoélectriques, qui sont des moyennes de pK, sont par conséquent aussi donnés par des points singuliers des courbes des propriétés optiques (29). Ces méthodes, qui ne s'appliquent qu'à des cas assez particuliers, ne seront pas davantage décrites ici.

4. VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES DES POINTS ISOÉLECTRIQUES

Les variations physiologiques et pathologiques des points isoélectriques ont d'abord été trouvées sur la purée musculaire de la Souris, cherchées et retrouvées ensuite sur le sérum. Mais cette dernière substance étant celle que nous devons étudier ici exclusivement, nous ferons d'abord l'exposé de ce qui lui est relatif.

1° Les points isoélectriques du sérum normal.

VLÈS et DE COULON (1926) (32), qui ont étudié les premiers les points isoélectriques du sérum normal dans une série de

sujets, ont trouvé sur l'Homme plusieurs points isoélectriques : un point dénommé α , situé entre pH 5 et 6, est en général très stable ; un point γ beaucoup plus élevé, vers pH 11-12, est moins stable que le précédent ; un point β , qui est en général inférieur à pH 4. Eventuellement, on a trouvé un quatrième point δ dans des pH très élevés. Ces différents points sont séparés entre eux par des « points neutres de seconde espèce », notés pN (fig. 3).

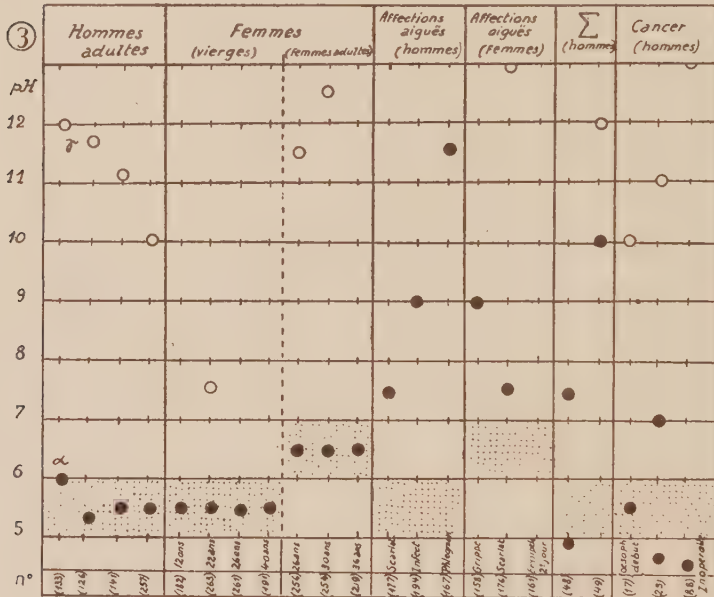


Fig. 3. — Exemples de points isoélectriques du sérum chez l'Homme, normal ou pathologique. Ordonnées : pH ; abscisses : divers cas ; en gris : zone normale (VILÈS et DE COULON, 1925).

Chez la femme, plusieurs types de répartition des points isoélectriques peuvent se trouver, paraissant reliés à l'état génital du sujet. Les filles vierges ont une répartition des points assez semblable à celle de l'homme normal, avec un point α entre 5 et 6 et un point γ généralement au-delà de 10, mais pouvant quelquefois descendre jusque vers 9. Chez la femme, au lieu du point α à pH 5, on en trouve un assez stable vers pH 6,5, qui est considéré comme l'équivalent du point isoélectrique α de l'homme. Pendant la grossesse, le point α devient très irrégulier, monte et peut même manquer ; il revient vers sa position

normale au moment du terme. DEBROISE (8) a constaté pendant les trois premiers mois un déplacement de tous les points vers les pH élevés, puis une chute progressive se produisant dans les cinq derniers mois, pour aboutir vers la valeur normale au moment du terme.

2° Variations pathologiques des points isoélectriques.

Dans les différents cas pathologiques, les points isoélectriques subissent des perturbations plus ou moins considérables.

a) *Maladies infectieuses aiguës.*

VLÈS et DE COULON (1926) (32), ont observé que dans les infections aiguës en cours d'état, le point α est constamment élevé au-dessus de la normale; cette élévation peut aller jusqu'à une disparition momentanée, par sortie hors de la zone de pH étudiée, et correspond souvent à un état grave; à la convalescence le point α revient progressivement vers la normale. Ces

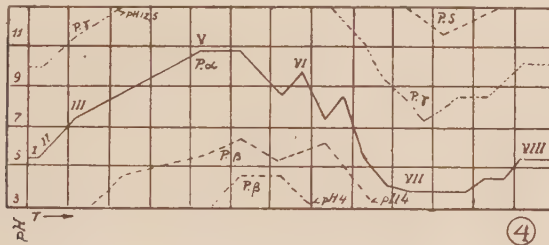


Fig. 4.— Schéma de l'oscillation des points isoélectriques du sérum chez l'Homme au cours de l'évolution d'une maladie infectieuse aiguë (d'après ROSSIER, 1927) II, incubation; III, début clinique; IV, période d'état; V, guérison clinique; VI, période de négativité; VII, retour à la normale.

diverses constatations ont été confirmées et étendues à de nombreux cas par ROSSIER, dans l'étude que cet auteur a effectuée en 1927 sur les maladies infectieuses (fig. 4).

b) *Maladies infectieuses chroniques.*

1° *Tuberculose.* VLÈS et DE COULON (1926) (39), étudiant le sang des tuberculeux pulmonaires, avaient dans le cas avancés noté un déplacement du point α vers les pH élevés, alors que ce point restait plus ou moins normal dans les cas frustes et à la

période de début. Des modifications analogues ont été vues en 1926 dans le plasma par ROSSIER (21). Puis L. et H. CARVALHO (5), reprenant avec une autre méthode l'étude des points isoélectriques du sérum chez les pulmonaires, sont arrivés à des résultats du même type. En 1936, BERNSTEIN (4) a tenté d'établir une relation entre les variations du point isoélectrique et les différentes formes de la tuberculose (fig. 5), classées d'après la classification de LÉON BERNARD. Les sujets non encore imprégnés, à cutiréaction négative, présentent des points assez irréguliers et élevés, tandis que l'homme dit normal, à cuti-

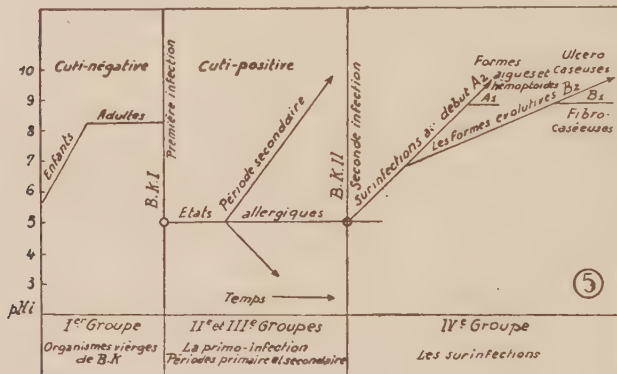


Fig. 5. — Schéma des déplacements du point isoélectrique α au cours des stades successifs de l'infection tuberculeuse (BERNSTEIN, 1936, d'après VLÈS).

réaction positive, a fixé son point α vers pH 5, caractérisant ainsi l'état allergique sans tuberculose évolutive. L'infection secondaire, qu'elle aboutisse à des formes fibro-caséuses ou non, se caractérise par une montée progressive du point α .

2^o *Syphilis*. — La caractéristique des sérums syphilitiques (VLÈS et DE COULON, 1926) (32) semble être la remontée du point avec la raréfaction des points isoélectriques dans l'échelle des pH utilisée. ROSSIER et LUCHSINGER (1926) (23), reprenant cette étude, trouvent un parallélisme entre le décalage des points isoélectriques et des réactions spécifiques comme celles de VERNES, tout au moins dans la syphilis secondaire, mais non dans la syphilis tertiaire.

c) *Diverses affections.*

AMBARD et SCHMID (1928) (1) ont mis théoriquement en parallèle les variations des points isoélectriques des albumines, jugés d'après la surcharge de celles-ci en chlore, avec des symptômes morbides généraux (répartition de l'eau dans l'organisme, rétention chlorurée, activité du système nerveux, fièvre, choc anaphylactique) et ont tenté d'expliquer tous ces phénomènes par la déviation des points isoélectriques. Joseph WEIL (1930) (46), déterminant expérimentalement les points isoélectriques du sérum par dosage du chlore et du sodium ultrafiltrables, a retrouvé une série de décalage dont quelques-uns sont importants. Ainsi, dans une cirrhose hépatique, le point isoélectrique des globulines s'est trouvé vers 7,3, alors qu'il était entre 4,5 et 5,4 sur le normal ; et le point isoélectrique des albumines était vers 6,7, alors que le normal était vers 4,7.

En 1934, PAVIOT, FLORENCE, H. et L. JARRICOT (17), ont étudié l'état physico-chimique du sérum de malades allergiques, en particulier dans des cellulies. Ils ont constaté que les points isoélectriques s'élèvent, et ont été frappés par l'instabilité très grande de ces points : « ceux-ci (les colloïdes du sérum) semblent courir après un équilibre perturbé par la moindre variation alimentaire, thérapeutique, ou autre ». En 1934 BERNARD (2) mesure les points isoélectriques du sérum dans le choc opératoire, et constate que dans les jours suivant une intervention chirurgicale il se produit un décalage très notable des points isoélectriques vers les pH élevés ; ce décalage diminue progressivement avec le temps, et peut dépasser par dessous la position initiale dans une phase négative temporaire.

5. POINTS ISOÉLECTRIQUES ET CANCER

ESSAIS D'UNE THÉRAPEUTIQUE PHYSICO-CHIMIQUE

Un travail considérable, entrepris en commun entre l'Institut de Physique biologique de Strasbourg et le Centre anticancéreux roman de Lausanne, avait amené VLÈS et DE COULON (1925) à aborder le problème du cancer par la notion du terrain physico-chimique (1).

Les recherches ont débuté par la découverte d'une variation du point isoélectrique de la purée musculaire de la Souris

(1) Voir n° 33 qui résume la bibliographie des six premières années.

blanche pendant l'évolution des tumeurs (tumeurs épithéliales et sarcomes greffés, tumeurs de goudron, tumeurs spontanées) (31). Les décalages des points isoélectriques, en répercussion de ces évolutions tumorales sont d'ailleurs moins accentués que dans le cas d'infections virulentes aiguës.

1° Les variations provoquées des points isoélectriques dans la Souris.

En essayant d'analyser les causes des décalages produits, dans les points isoélectriques de Souris, par l'introduction de substances diverses, ces auteurs ont pu réaliser une technique

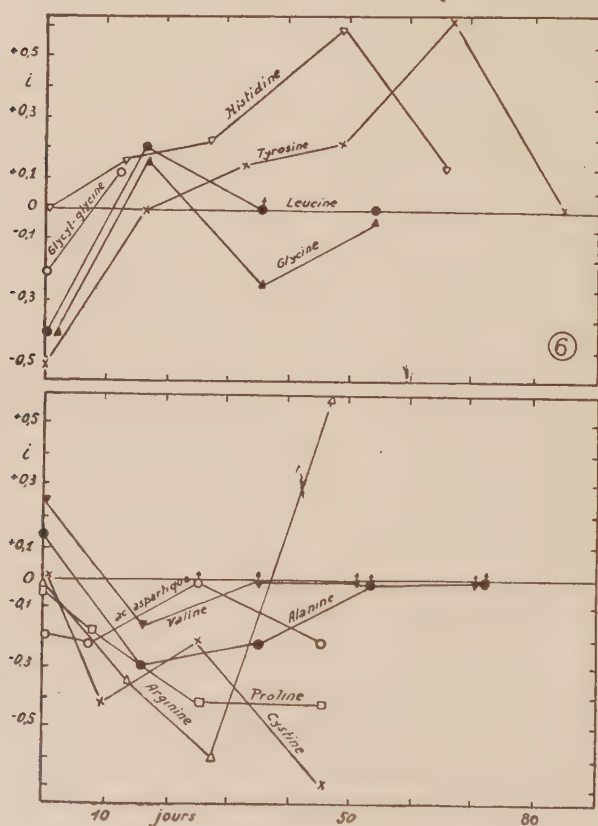


Fig. 6. — Courbes d'indices de réceptivité des Souris pour les greffes de tumeurs épithéliales, après injections d'acides aminés. Ordonnées : indice i ; abscisses : jours séparant l'injection et la greffe. (VLÈS et DE COULON, 1928).

expérimentale, qui par l'injection de substances n'étant pas des antigènes au sens immunologique du mot (essence de térébenthine, poudre d'émeri, etc.), permettait de faire varier à volonté dans un sens déterminé les points isoélectriques musculaires de la Souris saine. Il était logique de chercher ensuite

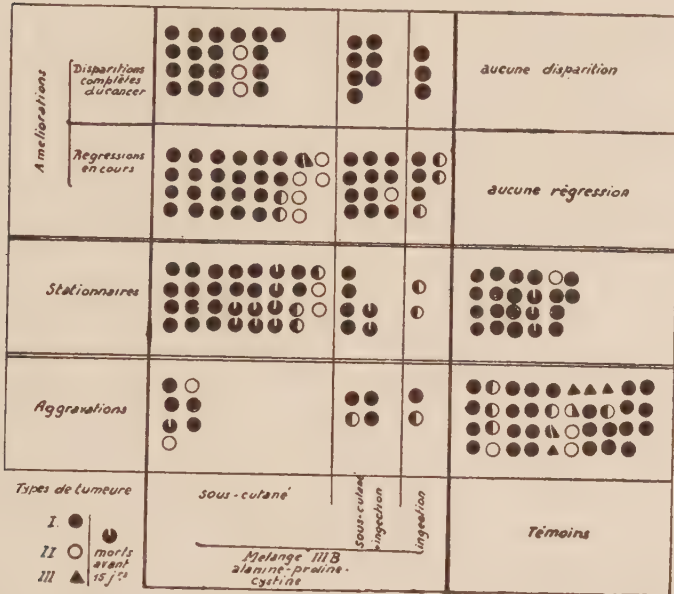


Fig. 6'. — Statistique des cancers de goudron de 192 Souris traitées par le mélange III B d'acides aminés. *A gauche*, catégories histologiques d'évolution des tumeurs. *Au milieu*, Souris cancéreuses traitées (31 disparitions de tumeurs ; 44 régressions ; 13 aggravations). *A droite*, Souris cancéreuses témoin, non traitées (ni disparitions ni régressions de tumeurs ; 39 aggravations) (VLÈS-DE COULON, 1931).

si on ne pouvait pas par ce processus agir sur l'évolution des tumeurs, et s'opposer à celles-ci en déclanchant chez l'animal un processus contraire à celui qui apparaissait sous l'influence de la tumeur. Les constatations expérimentales confirmèrent l'hypothèse, et montrèrent que, suivant la façon dont ils décalaient le point isoélectrique, certains corps exagèrent les poussées des tumeurs, tandis que d'autres les inhibent ; en particulier, les acides aminés (fig. 6) se divisent en deux groupes, dont les uns sont des accélérateurs de la réceptivité aux greffes cancé-

reuses, tandis que les autres sont des inhibiteurs de cette même réceptivité (34, 35) (1).

2° Thérapeutique des cancers de la Souris.

Partant de ce principe, les auteurs s'attaquèrent au cancer de goudron, et purent définir des mélanges de certains acides aminés (cystine, proline, alanine) capables, lorsqu'on les injecte sous la peau de l'animal, d'amener des régressions histologiques (60% des cas) et même des disparitions complètes (25%) des tumeurs de goudron (fig. 6') (42). Mais alors que des essais thérapeutiques pour traiter les tumeurs de goudron de la Souris donnaient de bons résultats, les tentatives faites sur les tumeurs spontanées furent au début médiocres : il semblait manquer un facteur que la suite des études allait mettre en évidence.

En poursuivant leurs recherches, les auteurs constatèrent que si l'on remplaçait l'injection sous-cutanée des acides aminés par une simple ingestion de ces substances, l'action efficace persistait. Ceci mettait le problème sur un plan nouveau et le mot de carence fut émis en 1930, orientant les recherches dans une nouvelle voie. Différentes substances furent introduites, à cet effet, dans l'alimentation des Souris cancéreuses, et on constata que les unes, comme les poudres de diverses portions du tube digestif (muqueuse d'estomac, intestin grêle, etc.), ou de glandes endocrines (hypophyse, testicule, surrénale, thyroïde) déprimaient la cancérisation, tandis que d'autres par contre (foie) l'excitent.

Dans ces nouvelles conditions, les essais thérapeutiques sur le cancer spontané de la Souris, médiocres avec les acides aminés seuls, furent bien supérieurs lorsqu'on leur adjoignit les nouveaux facteurs corrigeant les déficiences, et la nouvelle technique permit de réaliser sur le cancer spontané de la Souris près de 4/10 de disparitions complètes des tumeurs (41).

3° Essais sur l'Homme.

Il était naturel de chercher à trouver chez l'Homme le correspondant des actions frénatrices obtenues chez la Souris. Des

(1) Vlès, Ugo, Boy, Mme Bessièrès-Kreimer et Mlle Tatar (45), ont d'ailleurs montré par la suite (1937), que le problème dépasse en généralité celui du cancer : des décalages de points isoélectriques musculaires sur la Souris sont, en effet, susceptibles de modifier la vitesse d'invasion d'une infection bactérienne (Rouget), qui est accélérée ou freinée par rapport aux témoins suivant les déplacements que l'on a effectués préalablement sur les points isoélectriques.

recherches furent entreprises au Centre anticancéreux de Strasbourg, et l'on donna à des cancéreux, d'abord par voie sous-dermique, puis par voie buccale, des mélanges d'acides aminés (III_B : cystine, proline, alanine), avec accessoirement des poudres d'éléments du tube digestif et d'endocrines en petites quantités ; cet ensemble constituait la *technique n° III*. Un premier bilan d'observations sur un petit nombre de malades fut donné en 1933 (37) à l'Académie de Médecine ; un second en 1933 au Congrès du Cancer de Madrid (38).

Vers le milieu de 1934, la mise au point d'un nouveau mélange complexe à base de cystine (l. cystine, oxyaminophényl-arsinate de soude, acide salicylique) dénommé par abréviation *cystosal*, avait permis l'établissement d'une technique un peu différente (n° IV). On alternait d'ailleurs, pour tenter d'éviter les réactions d'accoutumance, la *technique n° IV* avec des périodes de technique n° III. Un troisième bilan de malades, suivis dans ces conditions, fut donné en 1936 au Congrès du Cancer de Bruxelles (40, 43). Enfin, l'étude d'un cas particulier (sarcome suivi pendant 4 ans) fut exposée en 1936 (30).

L'observation de la malade publiée dans le présent travail, prend la suite de celles qui ont été exposées dans ces bilans antérieurs.

II. Conditions expérimentales des présentes recherches

1. TECHNIQUES

a) **Dispositif pour la cataphorèse** (28). — Dans toutes les recherches utilisées pour le présent travail, la méthode fondamentale a été la cataphorèse. Le dispositif (fig. 7) a été constitué par une série de sept tubes en U contenant le sérum à des pH différents et à travers lesquels on fait passer un courant continu. Ces tubes B, placés horizontalement sur un support, sont limités par des robinets RR' au-delà desquels deux ampoules élargies AA' collectent les produits transportés par la cataphorèse.

Des ampoules partent, à travers des bouchons de caoutchouc, des tubes courbes (siphons FF'), eux-mêmes obturés par des tampons de coton (destinés à éviter les perturbations hydrauliques trop brutales pendant le réglage) et plongeant dans des godets de jonction W' . La réalisation préalable d'un équilibre hydrostatique entre les godets successifs est faite au moyen de tubes transversaux à robinet S reliant les siphons d'un même tube en U. Aux extrémités de la série des tubes, la liaison avec le circuit électrique est assurée par un contact de cuivre dans du sulfate

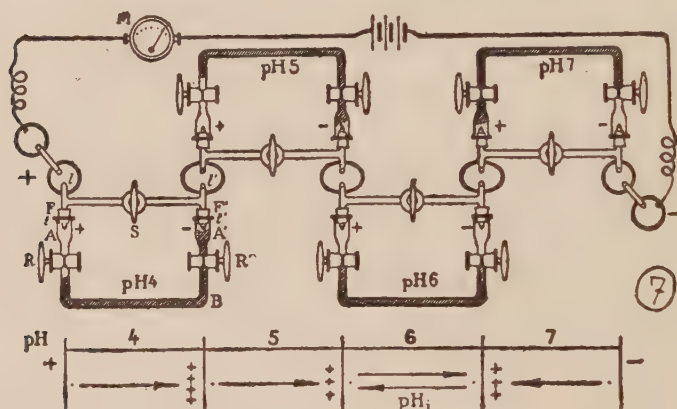


Fig. 7. — En haut : Schéma d'un dispositif de cataphorèse avec quatre tubes en série (lettres dans le texte). En bas : Schématisation du transport (VLÈS, 1936)..

de cuivre. On fait passer un courant continu d'une tension de 220 volts avec une intensité variant entre 2,5 et 3,5 milliampères ; dans ces conditions, les différences de potentiel entre les deux bouts de chaque tube varient entre 13 et 16 volts.

La durée moyenne d'une cataphorèse est de 1 h. 30, après quoi on prélève les liquides contenus dans les ampoules terminales des tubes en U, on les transporte dans des tubes à essai, et on rend perceptible la substance qu'ils contiennent par précipitation à l'alcool-acétone. La lecture de la cataphorèse est faite d'abord par l'observation directe à l'œil, et vérifiée ensuite au photomètre VBY en lumière verte. Nous renvoyons à un mémoire antérieur (28) pour tous les détails que nous jugeons inutile de résumer ici.

Les cataphorèses de la collection de l'Institut de Physique biologique que nous avons utilisées ici ont toutes été effectuées par Mme BESSIÈRES-KREIMER.

b) **Mesure du pouvoir alexique.** — VLÈS, PRAGER, BERNSTEIN (1931) (44), ont montré l'existence d'une relation approximative entre les évolutions des points isoélectriques du sérum et du pouvoir alexique de celui-ci. Cette relation a permis dans un grand nombre de cas d'interpréter les résultats d'une cataphorèse, en désignant l'attribution des dénominations α , β ou γ aux divers points isoélectriques constatés.

Le pouvoir alexique (P.A.) est l'inverse de la concentration du sérum alexique qui est susceptible d'hémolyser 95% d'une quantité déterminée d'hématies de Mouton sensibilisées par un sérum anti-Mouton.

La mesure de l'hémolyse est faite, soit au spectrophotomètre (bande β de l'oxyhémoglobine, λ 542), soit au photomètre V.B.Y. (en lumière verte).

Technique (28). — Le dispositif comprend une série de tubes contenant, dans trois centimètres cubes de liquide total, des quantités rigoureusement égales d'hématies de Mouton lavées, de sérum sensibilisateur anti-Mouton (de l'Institut Pasteur), et des *quantités croissantes* du sérum à étudier (dilué à 10% dans de l'eau physiologique), dans la progression suivante : 0,03 ; 0,09 ; 0,15 ; 0,21 ; 0,27 ; 0,33 ; 0,50 ; 0,75 cm³. Après une agitation légère, on met à l'étuve à 37° pendant une demi-heure, on centrifuge ensuite, et on fait sur le liquide surnageant la lecture photométrique. Celle-ci indique un pourcentage d'hémolyse.

c) **Diverses données accessoires.** — En plus des mesures des pHi et du pouvoir alexique, on a effectué, sur la plupart des cas examinés dans ce travail, un certain nombre de mesures accessoires. C'est ainsi qu'on a fait sur le même échantillon de sérum des déterminations du *chlore* total et de l'*urée*. Ces déterminations ont permis d'établir une caractéristique intéressante qui est le rapport $\frac{\text{urée}}{\text{chlore}}$; chez les normaux ce rapport

est de l'ordre de 0,06 à 0,07. Chez les cancéreux, il est souvent augmenté.

En outre, on a effectué dans l'urine des malades la mesure du *coefficient d'imperfection uréogénique* de MAILLARD sous la forme simplifiée :

$$U\% = \frac{N. \text{ formol}}{N. \text{ hypobromite}}$$

Ces différentes techniques étant couramment employées en clinique et leur description ayant été publiée (28), nous ne les décrivons pas ici, et nous renvoyons au travail antérieur.

2. ANALYSE DES GRAPHIQUES D'ÉVOLUTION DES POINTS ISOÉLECTRIQUES

1° **Construction des graphiques.** — Etant donné des malades suivis pendant plusieurs mois et quelquefois plusieurs années, et soumis régulièrement à des mesures de points isoélectriques, on a construit des graphiques résumant l'évolution de ceux-ci. Ces graphiques comprennent, en fonction du temps, trois parties :

a) *Evolution des points isoélectriques eux-mêmes.* — On a porté les pH en ordonnées, et placé les points isoélectriques à leurs dates successives en rejoignant par un trait ceux que l'on a estimés homologues d'après toutes les considérations usitées dans ce cas, et en particulier les données fournies par le pouvoir alexique.

b) *Evolution clinique du malade.* — D'autre part, on a construit en fonction du temps un graphique résumant d'une manière conventionnelle l'évolution clinique du malade, et relatant les principaux incidents qu'a présentés son affection au cours du temps. D'une manière générale, on a figuré par des traits convergents, en forme d'angle à pointe tournée vers la droite, toute évolution interprétable comme une amélioration ; et inversement par des traits divergents, angle à pointe tournée vers la gauche, toute évolution jugée péjorative d'après les symptômes cliniques.

c) *Mesures diverses.* — Une troisième partie donne diverses indications résultant des mesures : chiffre du pouvoir alexique, cote quantitative de thérapeutique (1), numéro de la cataphorèse, et éventuellement variations du poids du malade.

(1) Voir p. 29 la définition de la cote thérapeutique.

2° Principaux accidents repérés dans les graphiques.

— L'étude de ces graphiques d'évolution des points isoélectriques en fonction du temps a permis de reconnaître empiriquement un certain nombre de phases caractéristiques dont le repérage est indispensable pour leur interprétation. Nous les résumons et les schématisons ci-dessous (fig. 8) en les réduisant à leur

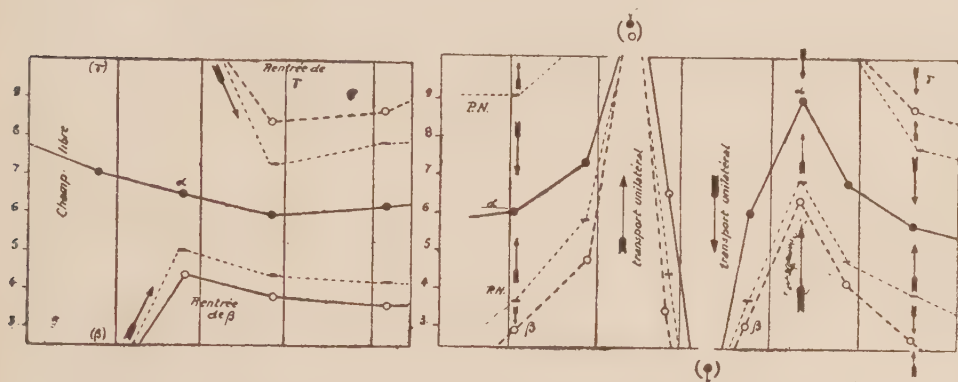


Fig. 8. — Schéma des accidents caractérisés dans les graphiques d'évolution des points isoélectriques. 1° Phase d'abaissement et de stabilisation du point isoélectrique α ; liberté du champ ; puis rentrée des points β et γ . 2° Phase des tempêtes physico-chimiques (VLÈS, TATAR, BESSIÈRES).

plus simple expression ; le lecteur les retrouvera plus ou moins compliqués d'accidents intercurrents dans les courbes réelles des malades.

a) *Phase d'abaissement et de stabilisation du point isoélectrique α .* — Cette phase est caractérisée par un abaissement progressif du point α , partant en général d'une valeur élevée, et tendant vers une valeur assez basse, telle que le présente le normal, au voisinage de pH 5-6. Cette baisse se fait, en général, sous forme d'une « courbe de saturation », asymptotique à sa valeur finale.

b) *Liberté du champ, rentrée des points γ et β .* — Le sérum possède, comme nous l'avons vu, plusieurs points isoélectriques, le point α étant encadré par un point γ au-dessus, et un point β au-dessous. Mais la distance entre les trois points n'est pas une constante, et l'on peut estimer dans certains cas la liberté

plus ou moins grande du champ autour des points α : c'est-à-dire que dans les limites de pH utilisées pour la cataphorèse (de 3,5 à 9,5 par exemple), le point α peut rester seul, les points γ et β étant sortis au-delà des limites de la mesure et n'étant plus perceptibles seulement que par extrapolation d'après le sens du transport. Inversement, la liberté du champ peut se restreindre et on assiste à une rentrée du point β et surtout du point γ qui, se rapprochant d' α , viennent prendre place dans l'échelle des pH ; γ s'abaisse et β monte.

Ces rentrées, et en particulier celles du point γ , se sont montrées souvent avoir un intérêt de pronostic et doivent être repérées avec soin.

c) *Phase de la « tempête physico-chimique »* (VLÈS et DE COULON). — Cette phase est caractérisée par le fait que les phénomènes paraissent perdre toute stabilité ; les points prennent, dans l'échelle des pH, des déplacements alternatifs dans lesquels ils montent tous ou descendent tous plus ou moins rapidement. Ces déplacements peuvent aller jusqu'à la sortie de tous les points hors des limites du champ, et les cataphorèses présentent alors un transport entièrement unilatéral sans aucune espèce d'inversion. L'oscillation des déplacements fait que deux transports unilatéraux inverses peuvent en venir à se succéder immédiatement. Cette allure particulièrement instable, notée autrefois par VLÈS et DE COULON (6, 36), avait été mise sous le terme d'« affolement » ou de « tempête physico-chimique », pour faire allusion aux modifications désordonnées de structure qu'elles doivent vraisemblablement traduire de la part des éléments protidiques du sérum. Le processus se comporte effectivement à la manière d'un choc ou d'une série de chocs. Bien entendu, ces tempêtes physico-chimiques peuvent être plus ou moins accentuées, et dans des cas frustes se réduire à une seule oscillation avec un seul transport unilatéral.

Il est intéressant de noter qu'une tempête physico-chimique précède souvent la mort ; on a pu quelquefois en remarquer le début cinq mois avant celle-ci, et elle persiste alors jusqu'à la fin. Des tempêtes physico-chimiques non persistantes, auxquelles succèdent des reprises d'équilibre, se voient d'autre part au début des régressions tumorales.

DEUXIEME PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE ET PHYSICO-CHIMIQUE D'UN CAS DE CANCER (SARCOME) SUIVI PENDANT 7 ANS PAR LES DÉPLACEMENTS DES POINTS ISOÉLECTRIQUES DU SÉRUM

A titre d'exemple, dans la collection de mesures de sérums cancéreux réunie à l'Institut de Physique biologique, nous avons choisi un cas que nous étudierons en détail. Il s'agit de l'évolution de très longue durée d'un sarcome, présentant des alternances de régression et de repousse, et montrant ainsi des périodes d'évolutions extrêmement diverses.

Nous donnerons d'abord un résumé de l'observation clinique du malade, puis l'évolution physico-chimique indiquée par les mesures. Dans la troisième partie, nous résumerons les conclusions à tirer de l'observation de l'ensemble des cas qui ont été suivis à l'Institut de Physique biologique.

Cote thérapeutique. — Dans l'évaluation quantitative du traitement du malade par les acides aminés, nous avons utilisé sous le titre de « cote thérapeutique » (VLÈS, 1936) (1), un facteur numérique empirique qui est proportionnel à la quantité de produits thérapeutiques absorbée. C'est, en réalité, la dérivée par rapport au temps de la quantité de substances ingérées (nombre de cachets, sans distinction de substances). Cette dérivée se détermine pratiquement sur un graphique où l'on porte en abscisses les temps et en ordonnées les quantités de produits administrés depuis le début du traitement ; on calcule

(1) F. Vlès : Mesures effectuées sur les points isoélectriques des sérums pathologiques, à l'Institut de Physique biologique (1929-1936). — II. Exemple de l'évolution des points isoélectriques du sérum pendant une longue durée : étude physico-chimique d'un cas de sarcome suivi pendant 4 ans. *Arch. Phys. biol.*, t. XIII, n° 3-4, p. 205-219, 1936.

la pente des éléments de droite du graphique ainsi obtenue. En multipliant la cote par 6, on a approximativement le nombre de grammes totaux (de diverses substances) absorbés par mois.

ÉTUDE D'UN SARCOME DU CUIR CHEVELU DE LA RÉGION OCCIPITALE

Un exposé sommaire de l'évolution clinique et physico-chimique de ce cas, pendant les quatre premières années de son observation (jusqu'en 1936), a déjà été publié par le Prof. VLÈS (1936). Nous reprenons la description de cette première période, et nous donnons ensuite la partie encore inédite de l'évolution consécutive.

(1) **Observation clinique** (fig. 9-10). — Mme P., 47 ans (1932), de taille moyenne, avec tendance à l'obésité. Réglée tardivement (17 ans). Ménopause précoce (42 ans).

En 1925 avait apparu dans la région occipitale du cuir chevelu une petite tumeur, diagnostiquée après biopsie comme « sarcome fusocellulaire ». Entre cette date et novembre 1932 (époque à laquelle la malade sera confiée au Service) (1), Mme P. avait subi une série d'exérèses chirurgicales de cette tumeur, suivies chacune de récives, en 1927, 1928 et 1930. En 1932, on procéda à deux reprises, au Centre anticancéreux de Strasbourg (23 août-17 septembre et 4 septembre-12 septembre) à un traitement aux rayons X où la malade reçut la dose énorme de 9.700 r. Dans les semaines qui suivirent le traitement radiothérapique, la tumeur ne parut pas régresser, et d'ailleurs la prolifération du nodule vers l'oreille droite devait être en pleine virulence trois mois plus tard.

Au mois de novembre 1932, la malade, se présentant au service, montre une grosse tumeur bosselée, dure, en partie ulcérée et s'étendant sous la peau vers l'oreille droite. La plaie est putride, l'état général mauvais, la malade a maigri rapidement, passant de 80 kgs, son poids avant la maladie, à 66 kgs (mars 1933). La radio montre deux perforations de l'occipital.

On débute le traitement aux acides aminés le 15 novembre 1932, par une injection, sous la peau du ventre, de 10 grs d'une pâte (cystine-acide glutamique), injection qui échoue d'ailleurs, la masse s'étant vidée les jours suivants. On aborde en décembre 1932 le traitement

(1) Les examens et les observations de la malade, dans cette première période, avaient été faits avec l'aide des Drs Bernstein, Heck-Grossmann et Jacquel. Nous avons pris nous-même en mains l'observation depuis le début de 1936. La direction du traitement et les interprétations physico-chimiques ont été menées par le Prof. Vlès ; les cataphorèses de sérums et les dosages effectués par Mme Bessières-Kreimer, ingénieur I.C.S. ; les hémolyses par nous-même. Un mémoire ultérieur (*Arch. Phys. biol.*), donnera de plus grands développements, ainsi que l'examen d'autres cas étudiés par les mêmes méthodes.

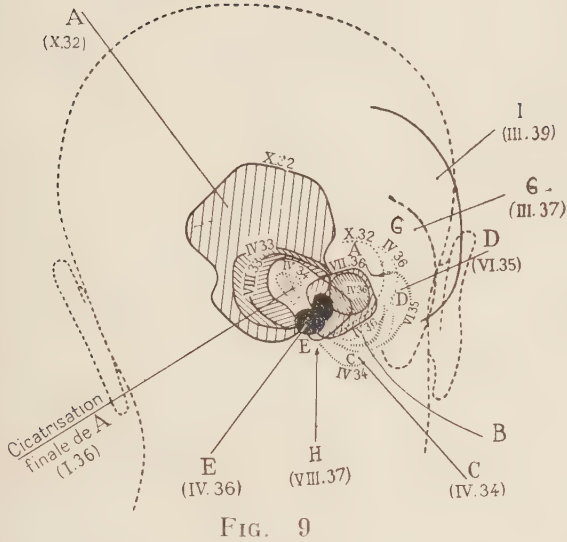


FIG. 9

Fig. 9. — Schéma des localisations successives de la tumeur (sarcome) entre 1932 et 1939.

Fig. 10. — Graphiques d'évolution des points isoélectriques du sérum (sarcome en traitement) de 1932 à 1939. *En haut* : Schéma de l'évolution clinique : on a représenté par des traits convergents (>) les processus régressifs de la tumeur, améliorations, etc., et par des traits divergents (<) les poussées de celle-ci, évolutions péjoratives. *Au milieu* : Evolution des points isoélectriques α , β , γ , et points neutres (ordonnées : pH).

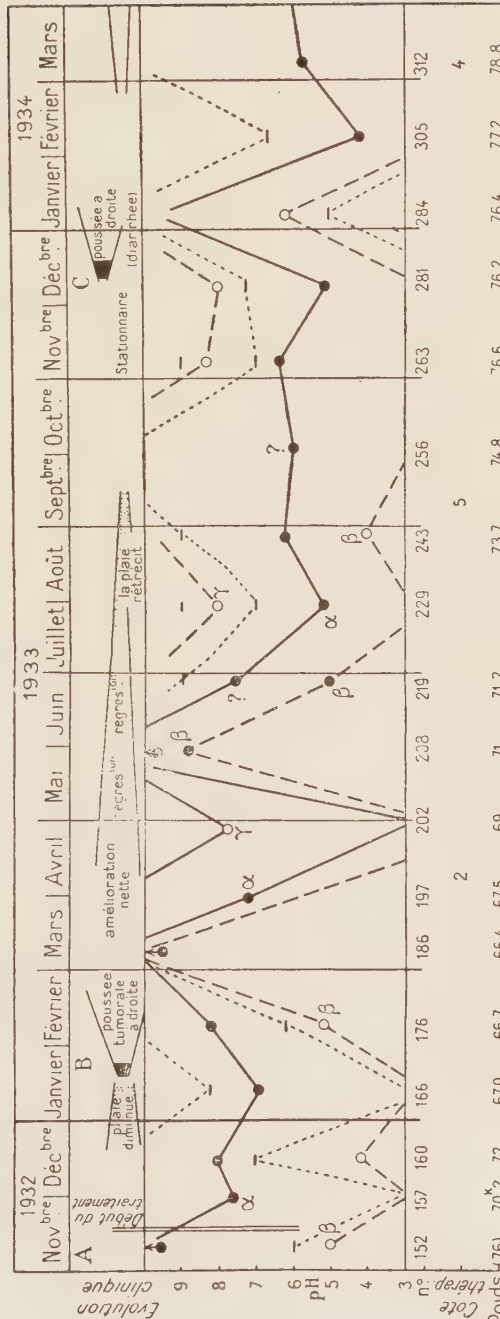


FIG. 10

Fig. 11. — Divers stades de l'évolution du sarcome. *En haut* : à gauche, 26.X.32, tumeur A avant traitement aux acides aminés ; à droite, 28.IV.33, après 4 mois de traitement, et 25.VIII.33. *En bas* : 11.IV.34 (poussée C) ; 27.XI.35. (A cicatrise, D s'étend) ; 15.II.36 (E). (VLÈS 1936).

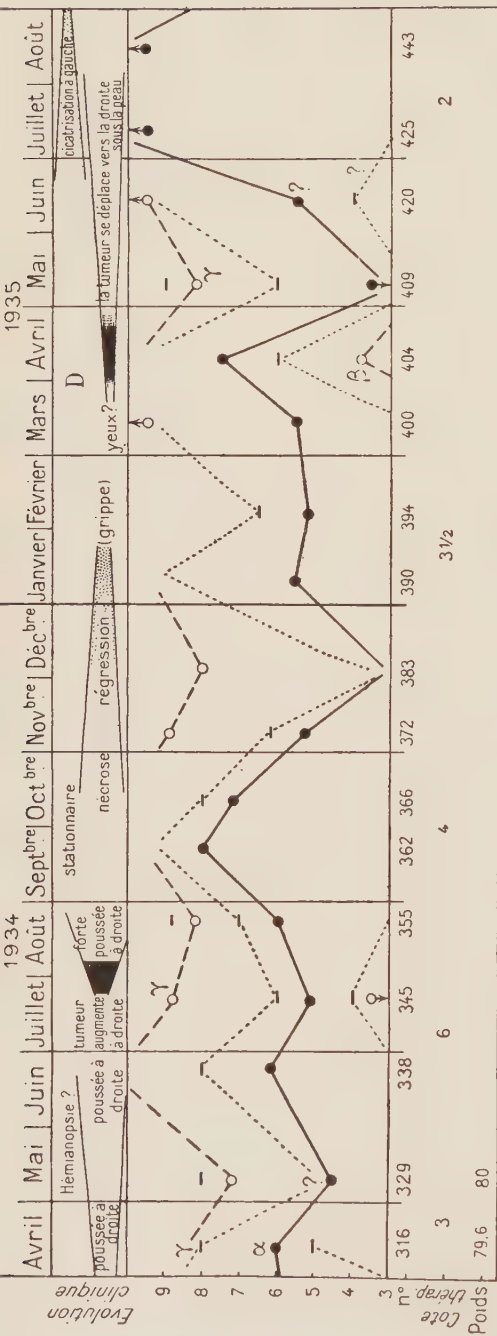


Fig. 10

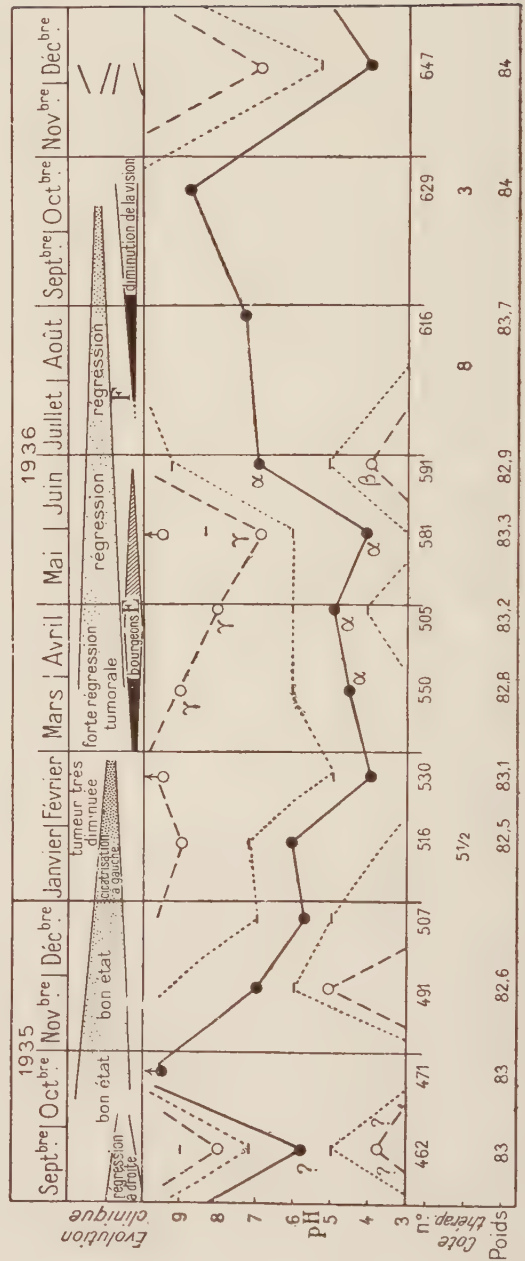
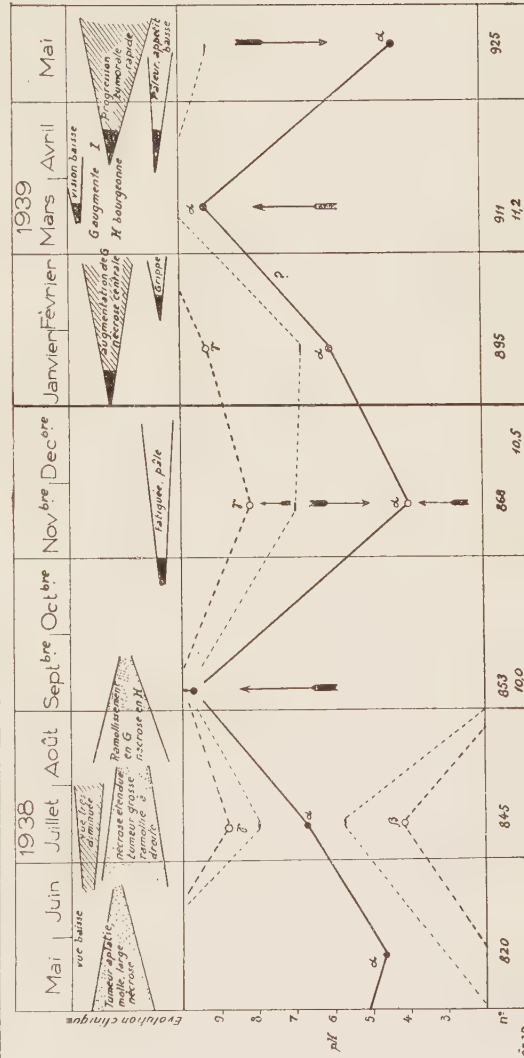




FIG. 10



IV

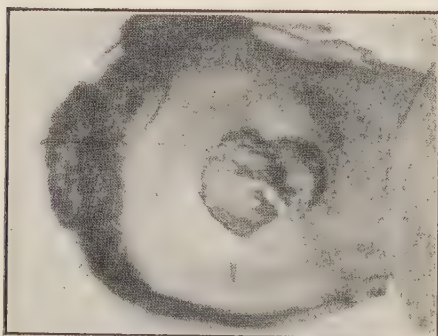
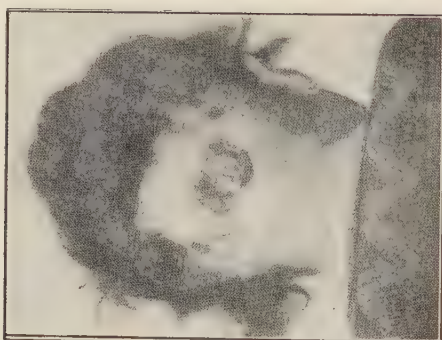
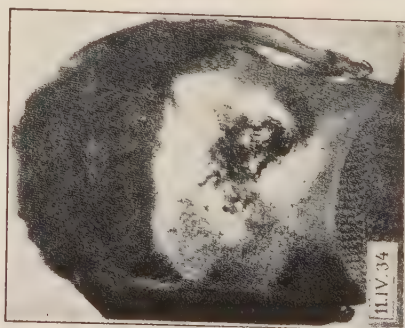
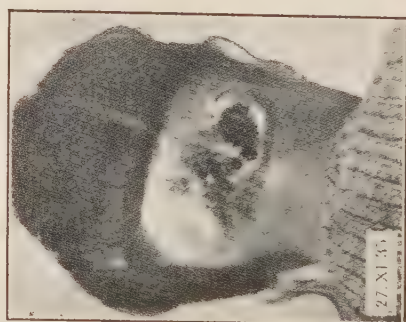
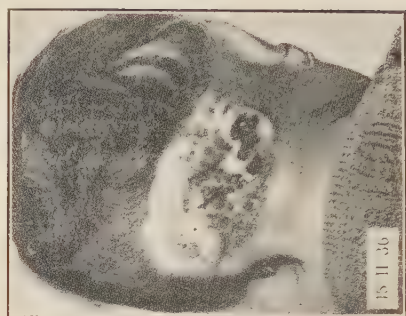


Fig. 11

par voie buccale (technique n° III, voir p. 23). Cette technique est constituée sans interruption jusqu'en août 1934, époque où est installée la technique n° IV au cystosal ; cette nouvelle technique est continuée parallèlement avec la précédente jusqu'à l'époque actuelle (1939). Des applications locales de poudres et de pommades (IIIB et cystosal) ont été aussi effectuées d'une façon régulière.

Pendant cette longue affection, s'étendant sur sept ans et non encore terminée, l'évolution de la maladie a consisté en une série de régressions tumorales dont quelques-unes très considérables, suivies de repousses ayant le caractère de récidives, lesquelles cédaient à leur tour à un renforcement de la thérapeutique.

Au début du traitement (1932), la grosse masse tumorale (A) se nécrose et la surface qu'elle recouvrait commence à cicatriser. Vers la fin janvier 1933, pendant que se continue la régression de la plaie principale, un des nodules sous-cutanés, entre la peau et l'oreille droite, prend de la virulence, et gonfle (B). On renforce alors le traitement (passage de la cote 1,2 à 2) et on assiste à une nécrose de cette tumeur ; la nouvelle plaie vient confluer avec l'ancienne. La régression se poursuit jusqu'à la fin de l'année 1933 ; l'état général, qui s'était amélioré très rapidement après le début du traitement, reste bon ; la malade reprend du poids (passe de 60,7 kgs en février 1933, à 76,6 kgs en novembre 1933). A la fin décembre 1933 apparaît une nouvelle reprise à droite, dérivant du nodule B (coïncidant approximativement avec une période de troubles digestifs) ; cette seconde poussée (C) s'accroît en avril 1934, va en augmentant jusqu'au mois d'août 1934, coupée par quelques périodes d'état stationnaire ou de régression peu importantes. Une nécrose et une régression progressives de C commencent enfin au mois d'octobre 1934 et vont durer jusqu'en janvier 1935. Cette dernière régression s'accompagne d'un très bon état général, le poids a encore augmenté (80 kgs) au mois d'avril 1935.

Fin janvier, début février 1935, la malade fait une forte grippe ; au mois de mars 1935 le bord droit de la zone nécrosée reprend de la virulence et la tuméfaction s'avance vers la droite (D). La malade accuse quelques troubles oculaires (dont le début remonte à l'année précédente) ; l'examen du fond d'œil (Dr Nordmann), indique une hémianopsie homologue gauche. La poussée D continue pendant les mois de mai-juin, puis la régression commence au mois d'août 1935 et continue en septembre-octobre 1935. En même temps, la partie gauche de la plaie, résidu de la tumeur primitive A, est le siège d'une forte cicatrisation qui se poursuivra jusqu'en janvier-février 1936, aboutissant à la couvrir entièrement. La plaie est très diminuée à cette époque, l'état général bon, le poids est à 83 kgs. La régression suivie de cicatrisation se poursuit régulièrement jusqu'en septembre-octobre 1936 ; les biopsies faites à différentes reprises pendant toute cette période ne rencontrent plus de sarcome en activité ; l'état général est toujours excellent.

Entre temps, il faut encore noter l'apparition de deux petits bourgeons centraux (E) au mois de mars 1936 ; mais ils n'ont qu'une durée passagère, et sont complètement disparus au mois de juin de la même année. Parallèlement à cette évolution favorable, brus-

quement en juillet 1936 les troubles oculaires s'amplifient et l'hémianopsie augmente (période F) ; la malade ne se conduit plus que difficilement, on suppose le développement d'une métastase centrale. D'autre part, la biopsie du fond de la plaie indique de nouveau du sarcome en activité (décembre 1936), mais l'état général est toujours bon, le poids a augmenté (84 kgs) ; les tumeurs externes ont subi une forte régression et sont à demi-cicatrisées, quoique encore virulentes.

En janvier-février 1937, les parties non cicatrisées subissent une nécrose très active. En même temps, on note une certaine amélioration de la vue (confirmée par un examen ophtalmologique) ; mais cette amélioration n'est que passagère.

En février 1937, la malade fait une forte grippe avec fièvre, toux, etc. Dès la fin mars 1937, on note une reprise de la virulence de l'affection : une tumeur formant bourrelet, bombant la peau derrière l'oreille droite, fait son apparition (G). A la suite d'un renforcement du traitement (passage de la cote 10 à la cote 11), se produit la nécrose de cette tumeur au courant des mois de mai, juin, juillet 1937 ; il s'en suivra une cicatrisation très active. Mais la radio faite au mois de juillet montre une grosse destruction de l'os occipital.

D'autre part, vers la fin août 1937, deux bourgeons centraux (H) font leur apparition, à droite de la cicatrice de l'ancienne tumeur A ; ils deviennent rapidement turgescents. Ce n'est qu'au mois de décembre qu'ils entrent en nécrose, formant une large plaie qui conflue avec le bourrelet rétro-auriculaire droit, lui-même dans un état analogue. Cependant le bourrelet G grandit, devient proéminent ; en même temps, la vue diminue, quoique l'état général reste bon et le poids stationnaire (82 kgs en janvier 1938).

En février 1938, la malade fait une nouvelle grippe forte, que suit une très grande baisse de poids (5 kgs en l'espace d'un mois). A partir de ce moment, la chute du poids ne s'arrête plus. La nécrose centrale de la région H se poursuit pendant que le bourrelet rétro-auriculaire augmente ; au mois de mai 1939, celui-ci se ramollit et, sous la peau, devient fluctuant. L'évolution de la nécrose centrale se poursuit et des fragments de tissus commencent à être éliminés ; en juillet toute cette zone présente une large destruction nécrotique, la tumeur étant aplatie et le centre de celle-ci étant même déprimé. D'autre part, la baisse de la vue continue, et les champs rétinienens ne sont plus réduits l'un et l'autre qu'à de minces plages. Au début de janvier 1939, la tumeur forme une masse putride, qu'il est impossible de traiter d'une façon convenable, la malade refusant catégoriquement toute espèce d'hospitalisation.

La baisse du poids s'affirme : de janvier 1938 à janvier 1939, la malade a passé de 82 kgs à 70 ; elle est plus pâle, fatiguée, nerveuse mais continue à travailler dans les conditions usuelles. La tumeur est bourgeonnante à la périphérie (I), mais le centre réalise une dépression de plusieurs centimètres de profondeur, suintant et saignant facilement, répandant une odeur nauséabonde. Dans le fond de la dépression centrale, on aperçoit des pulsations : ainsi que l'indiquent les radiographies, l'os est évidemment perforé.

En février 1939, nouvelle grippe, suivie d'une baisse de poids de 2 kgs. En mai 1939, la chute a continué et le poids a passé de

68 kgs à 63,3 kgs. D'autre part, des ganglions cervicaux apparaissent annonçant une extension métastatique probable.

Il est évident que dans les conditions actuelles l'évolution de la malade devient péjorative, quoique aucune prévision d'une terminaison ne puisse être déjà envisagée. Cette malade est en traitement depuis sept ans.

Résumé. — La malade, arrivée avec une tumeur énorme, radio-résistante, a donc présenté pendant sept années des alternances de régressions tumorales et de reprises, qui, à leur tour, ont cédé plus ou moins complètement et rapidement à des tentatives thérapeutiques. L'état général, assez mauvais au début (1932), s'est amélioré très rapidement après les premiers essais de traitement par les acides aminés ; le poids, effectuant une hausse rapide d'une quinzaine de kilos, s'est stabilisé vers 80-82 kgs, et un état stationnaire a persisté ainsi pendant plus de cinq ans, avec des conditions générales excellentes. Les éléments péjoratifs de l'évolution ont été la perforation crânienne qui a fini par s'étendre, et la diminution presque totale des champs rétinien, indice d'une compression centrale progressive ; cependant, aucun autre symptôme de compression encéphalique n'a jamais été perçu.

2° Evolution physico-chimique (fig. 11). — La mesure initiale du point isoélectrique chez cette malade, avant tout début de traitement aux acides aminés mais après une radiothérapie inefficace, montre un point α très élevé, sorti des limites de l'échelle des pH utilisée (au-delà de 9,5). La première intervention de la thérapeutique aux acides aminés correspond à une chute du point α qui, rentrant dans l'échelle, descend jusqu'à 7. A ce moment, intervient la poussée tumorale B ; corrélativement α remonte et sort de nouveau de l'échelle (au-delà de 9,5). Puis, en mars 1935, la situation s'améliore, et on assiste à la régression tumorale qui va se poursuivre jusqu'en décembre de la même année : le début de cette régression s'accompagne d'une oscillation très vive du point α qui passe d'un bout de l'échelle à l'autre, remontant ainsi que β , puis entreprend une descente plus calme dans laquelle il vient se fixer vers pH 6. Cette instabilité initiale, avec des cataphorèses sans aucun point isoélectrique et des alternances de transports inverses, est le type d'un de ces processus que VLÈS et DE COULON avaient appelé les « tempêtes physico-chimiques » (6), sortes de crises qui peuvent précéder indifféremment deux alternatives opposées, la régression tumorale ou

l'évolution fatale : en somme, une intense perturbation de l'équilibre humoral.

Mais en décembre 1933, avec la crise d'infection digestive, apparaît la poussée C : on note alors une oscillation d' α , puis le niveau de ce point s'élève lentement jusqu'en septembre 1934, signalant la poussée tumorale vers la droite. Vient ensuite la grande régression de la fin de l'année 1934, où α redescend avec une oscillation et se fixe à nouveau entre 5 et 6. Nouvelle montée, d'abord légère, puis forte, d' α entre avril et juillet 1935, avec une poussée tumorale. La grande régression d'août 1935 à juillet 1936 débute avec une oscillation de « tempête physico-chimique », où α redescend brusquement (mais ici sans sortir de l'échelle), remonte et reprend une descente définitive pour se placer entre 4 et 5. Or, malgré la régression progressive et continue de la plaie, on s'aperçoit, en juin que le point α redevient mobile et remonte ; on soupçonne donc autre chose : on n'a pas été surpris au mois d'août suivant de constater la brusque diminution de la vision, témoin probable d'une poussée centrale accessoire. On a noté aussi la persistance, attestée par la biopsie, d'une virulence du sarcome dans le fond de la plaie.

Cependant, dès novembre 1936, se manifeste la nécrose active de la tumeur. Le point α a fait une forte descente, à la suite de laquelle, entre janvier et avril, il s'est maintenu à des valeurs relativement basses entre 4,5 et 5,5 ; la vue a subi d'ailleurs une amélioration clinique passagère. Dès le mois d'avril, le point α reprend son instabilité et tend à chaque instant à remonter vers les fortes valeurs. Il sort de l'échelle par en haut, une première fois en octobre 1937, une seconde fois en janvier 1938. Toute cette période est marquée par des évolutions péjoratives où l'on voit croître le bourrelet rétro-auriculaire G, où apparaissent les bourgeons centraux H, et où la tumeur augmente vers la droite. Brusquement, entre février et mars, sans raison thérapeutique immédiate particulière (la cote thérapeutique avait atteint un plafond élevé de l'ordre de 11, qu'on n'avait pas dépassé), s'installe la nécrose centrale de la tumeur qui s'aplatit, devient molle et élimine des morceaux. Le point α redescend jusque vers 4,5. Entre temps, on a vu surgir, à deux reprises, le point β , et même redescendre le point γ . L'évolution péjorative s'affirme : comme tel, le point α remonte et tend à sortir du champ : il y a un transport unilatéral en septembre 1938. Le point oscille et tend à ressortir une seconde

fois des limites en mars 1939, avec élimination du point γ . Les deux dernières cataphorèses, en mars-mai 1939, sont presque entièrement unilatérales et inverses. Cet aspect est particulièrement péjoratif. Notons, pendant les dernières mois, l'élévation considérable du pouvoir alexique qui atteint progressivement des valeurs dépassant 300, tout à fait exceptionnelles.

Résumé. — Cette malade nous montre donc, au cours de sept années, une évolution physico-chimique que reflète remarquablement l'évolution clinique. Toutes les améliorations générales ont été accompagnées d'une reprise, ou d'une tendance à la reprise, de l'état normal du point α . Toutes les évolutions cliniques péjoratives ont été annoncées à l'avance, dans un délai plus ou moins long, par un aspect péjoratif du spectre de cataphorèse. La présence de « tempêtes physico-chimiques » est venue précéder des régressions tumorales importantes, comme aussi des reprises de virulence de la tumeur.

TROISIÈME PARTIE

DISCUSSION DES DONNÉES ACQUISES SUR LE SPECTRE DE CATAPHORÈSE

De l'ensemble des cataphorèses (plus d'un millier), effectuées à l'Institut de Physique biologique sur des sérums de cancéreux, un certain nombre de données générales d'interprétation ont pu être recueillies. Nous les résumons ici.

I. — INDICATIONS PRONOSTIQUES

Les évolutions des points isoélectriques n'ont, comme on le sait, aucune valeur diagnostique, puisqu'un coup de soleil, une tuberculose, une typhoïde ou un cancer peuvent donner des aspects tout à fait analogues. Il s'agit là d'un mécanisme général comme la fièvre, sans spécificité apparente.

En particulier, si l'on compare les différents cas présentant des types divers de cancers, il ne semble pas qu'il soit possible, par l'allure des cataphorèses, de les différencier les uns des autres.

Par contre, la valeur pronostique du spectre de cataphorèse dans l'évolution de ces affections semble être indiscutable. Parmi les renseignements péjoratifs, l'un des premiers est apporté par la *montée du point α* . Cette montée est d'ailleurs souvent précédée d'une *rentrée du point γ* qui, parti des fortes valeurs de pH hors de l'échelle utilisée, exécute une forte baisse et devient apparent ; cette rentrée précède très souvent de quelques semaines, l'altération de l'état clinique du malade. (cf. fig. 8).

Sont tout particulièrement péjoratives les *cataphorèses entièrement unilatérales*, sans aucun point isoélectrique perceptible dans l'échelle. Enfin, des « *tempêtes physico-chimiques* » persistantes ont pu être vues précédant même depuis plusieurs mois, la mort. Il est intéressant de noter que des tempêtes analogues, mais transitoires, accompagnent souvent des régres-

sions tumorales : dans les deux cas, il semble que ce soit un même mécanisme de dérèglement de la structure des protides qui soit mis en jeu, mais la cause déterminant son orientation dans l'une ou l'autre voie, la bonne ou la mauvaise, nous est pour le moment inconnue. Provisoirement, on peut rapprocher la « tempête physico-chimique » précédant une régression tumorale d'une sorte de thérapeutique par choc, qui présente d'ailleurs le même aspect à la cataphorèse, et offre une ambigüité analogue.

Inversement, un pronostic optimiste apparaît dans les *descentes du point α par échelons successifs*, et les diverses perturbations de « tempêtes physico-chimiques » non persistantes, dans lesquelles on tend à la *liberté du champ de cataphorèse* par isolement du point α et disparition, par éloignement progressif, des points γ et β . Il ne faut pas perdre de vue dans ces interprétations que pour quelques types d'individus (voir Mlle de B.), la présence d'un point γ fait partie d'un aspect pratiquement normal ; ce qui est le cas de beaucoup de jeunes filles en bonne santé.

II. — REMARQUES DIVERSES

SUR LES ACTIONS INTERCURRENTES

L'examen de l'évolution physico-chimique des divers malades permet de voir l'influence d'un certain nombre de facteurs sur l'équilibration humorale de ceux-ci. Telles sont les infections intercurrentes, l'action de la radiothérapie, et les diverses modalités du traitement par les acides aminés. Ces données confirment d'ailleurs les indications qui avaient été fournies par les recherches anciennes (VLÈS et DE COULON) (33).

1° **Infections intercurrentes.** — L'apparition d'infections intercurrentes se traduit souvent sur les points isoélectriques par des perturbations qui peuvent être, soit une ascension de ceux-ci avec atteinte stable d'un niveau supérieur de pH, soit simplement une oscillation légère avec redescente immédiate au niveau précédent. Ainsi les *grippes* (M. Sch., n° 650, Mme P., n° 394, Mlle de B., n° 502-526), les *suppurations* (Mme K., n° 510) ; et aussi éventuellement des *complications intestinales*, colites, etc. (Mlle de B., n° 730).

2° Actions chirurgicales. — L'intervention d'opérations chirurgicales qui provoquent un choc opératoire (thèse Bernard) (2), produit souvent un aspect analogue (Mme S., n° 603-611).

3° Radiothérapie. — La radio- et la radiumthérapie sont souvent suivies d'une montée de points isoélectriques, peut-être passagère. Pareille action avait été déjà signalée par VLÈS et DE COULON en 1930, dans les observations des premiers malades soumis au traitement par les acides aminés. On sait d'ailleurs que, sur la Souris, REISS (1926) (18), a obtenu la montée des points isoélectriques musculaires par les rayons X ; cependant une action analogue n'a pas été observée sur le sérum du Lapin irradié par LUDDY (1927) (16).

III. — ACTION PHYSICO-CHIMIQUE DU TRAITEMENT PAR LES ACIDES AMINÉS

L'introduction thérapeutique des acides aminés a pu être faite, comme on le sait (VLÈS-DE COULON), de manières différentes, soit par injection d'une masse de plusieurs grammes sous la paroi abdominale, soit par l'ingestion quotidienne de petites quantités de ces acides.

L'expérience a montré que l'injection massive, par la première technique, est susceptible de provoquer des abaissements notables des points isoélectriques sériques, débutant au bout d'une quinzaine de jours et persistant pendant plusieurs mois (VLÈS et DE COULON, 1930 (29). Nous avons retrouvé un phénomène analogue (par exemple : Mme B., n° 766).

Mais la simple absorption digestive des acides aminés par petites quantités journalières est déjà capable de produire des abaissements notables du point α . On l'a remarqué dans la plupart des cas examinés ici et, toutes les fois qu'on ne l'a pas constaté, on a pu s'apercevoir de l'intervention de phénomènes intercurrents susceptibles de décaler en sens inverse la valeur des points (infections, etc. : Mme K., n° 510-547).

Il est intéressant de noter que les divers malades présentent pour ces baisses de points isoélectriques des inégalités de sensibilité individuelle très notables, certains malades montrant des baisses appréciables et immédiates pour de toutes petites quantités d'acides aminés (Mlle de B.), tandis que d'autres

exigent des quantités massives pour des descentes retardées (Mme G.).

La baisse du point isoélectrique α se produit le plus souvent de quatre à huit semaines après le début du traitement. La cessation brusque de celui-ci, qui a en général une action péjorative au point de vue clinique, paraît souvent s'accompagner de la remontée des points (Mme K.); mais cette remontée peut être celle qui devrait résulter d'une altération spontanée de l'état du malade; il est difficile de savoir si un pareil déplacement témoigne de l'action directe de la suppression des acides aminés.

CONCLUSIONS

I. — Dans la *première partie*, nous avons résumé les notions acquises pendant les quinze dernières années sur les points isoélectriques du sérum sanguin, leurs variations physiologiques et pathologiques (VLÈS et DE COULON), et passé en revue les conditions expérimentales des présentes recherches, en particulier la technique de la cataphorèse du sérum.

II. — Dans la *deuxième partie*, nous avons rapporté en détail l'observation d'un cas de cancer (sarcome du cuir chevelu) ayant évolué pendant 7 ans, et analysé la signification des déplacements des points isoélectriques du sérum de ce malade au cours de l'évolution de l'affection, ainsi que les effets sur ces points du traitement par les acides aminés.

Nous avons noté un parallélisme entre l'évolution clinique du malade et les modifications de l'aspect du « spectre de la cataphorèse »; les améliorations cliniques s'accompagnent d'une stabilisation du point α vers les valeurs basses, stabilisation atteinte le plus souvent par une descente progressive; l'évolution péjorative provoque, par contre, le plus souvent des

perturbations plus ou moins compliquées du spectre de la cataphorèse.

III. — Dans la *troisième partie*, nous avons résumé les notions générales tirées de l'ensemble des observations analogues. L'examen des graphiques des points isoélectriques peut être intéressant au point de vue du pronostic de l'évolution de la maladie.

Sous l'action du traitement par les acides aminés, une baisse des points isoélectriques du sérum se fait généralement sentir au bout de quelques semaines, avec des différences de sensibilité variant suivant les malades.

On a remarqué enfin l'influence perturbatrice qu'exercent sur le spectre de cataphorèse du sérum les divers processus intercurrents, comme les infections surajoutées, les interventions chirurgicales, ou la radiothérapie.

VU: *Le Doyen*,
A. BAUDOUIN.

Le Président,
M. TIFFENEAU.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions
de Recteur de l'Académie de Paris,

Ch. MAURAIN.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) AMBARD et SCHMID. — Variations des points isoélectriques des albumines en rapport avec les syndromes morbides généraux. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, mars-avril 1928.
- (2) BERNARD J. — Recherches sur les perturbations physico-chimiques du sérum sanguin dans le choc opératoire. Thèse en Médecine, Strasbourg, 1934, 69 pages.
BERNARD J. — Notes sur les perturbations physico-chimiques du sérum sanguin dans la période post-opératoire. *Arch. Phys. biol.*, 1936, XIII, n° 1, 60-74.
- (3) BERNSTEIN N. — Les données actuelles sur le liquide céphalo-rachidien. Thèse en Médecine, Strasbourg, 1933, 63 pages.
BERNSTEIN N. — Remarques sur la cataphorèse et sur quelques propriétés sérologiques des liquides céphalo-rachidiens. *C.R. Soc. biol.*, 1933, CXIV, 32.
BERNSTEIN N. — Recherches sur les propriétés physico-chimiques et sérologiques du liquide céphalo-rachidien. *Arch. Phys. biol.*, 1935, XII, n° 2-3, 155-179.
- (4) BERNSTEIN N. — Notes sur les points isoélectriques du sérum dans les périodes successives de la tuberculose. *C.R. Soc. biol.*, 1934, CXV, n° 4, p. 401.
BERNSTEIN N. — Notes sur les points isoélectriques et le pouvoir alexique du sérum sanguin dans les périodes successives de la tuberculose. *Arch. Phys. biol.*, 1936, XIII, n° 1, 42-55.
- (5) CARVALHO L. et H. (DE). — Points isoélectriques dans le sérum sanguin des tuberculeux pulmonaires. *C.R. Soc. biol.*, 1933, CXIV, 843.
- (6) COULON A. (DE), NICOD J. et VLÈS F. — Recherches sur les points isoélectriques du sérum de Lapin, en relation avec le développement des cancers du goudron. *Arch. Phys. biol.*, 1927, V, n° 4, 245-263.
- (7) DANIEL Janet. — Electrokinetic phenomena. X. Electric mobility and charge of proteins in alcohol-water mixtures. *The Journ. of gen. Physiol.*, 1933, 16, n° 3, p. 457.
- (8) DEBROISE G. — Contribution à l'étude des points isoélectriques des protides du sérum. Leurs variations au cours de la grossesse normale. Thèse, Faculté de Médecine de Paris, Vigot, édit., 1935, 114 pages.
- (9) DEBROISE G. — Notes sur les points isoélectriques du sérum pendant la grossesse. *Arch. Phys. biol.*, 1936, XIII, n° 1, 75-83.

- (10) FAGUET M. — pHi du sérum sanguin chez des sujets sains et chez les cancéreux. *Bull. Ass. franç. pour l'étude du Cancer*, 1936, n° 5, p. 645.
- (11) KRAEMER et DEXTER. — *J. Phys. Chem.*, 1927, 31, 764.
- (12) LINDERSTRÖM-LANG K. — On the fractionation of casein. *C.R. Lab. Carlsberg*, 1929, 17^e vol., n° 9, p. 1.
- (13) LOEB J. — *Journ. of gen. Physiol.*, 1920-21, III, 557-667.
- (14) LOEB J. — Proteins and the theory of colloidal behavior. Mc Graw-Hill Book Co, New-York, 1922.
- (15) LUCHSINGER. — Die isoelektrischen Punkte des Blutes mit spezieller Berücksichtigung ihres Verhaltens in der Syphilis. *Ztschr. f. ges. exp. Med.*, 1927, LIX, p. 34.
- (16) LUDDY John-J. — Recherches sur l'action des rayons X sur les points isoélectriques du sérum et la vitesse de sédimentation des globules rouges. Thèse, Lausanne, 1927.
- (17) PAVIOT, FLORENCE et JARRICOT. — Le point isoélectrique du sérum dans les cellulies. *Journ. de méd. de Lyon*, 20 janvier 1934, p. 65.
- (18) REISS P. — Une action physico-chimique des rayons X sur l'organisme. *C.R. Soc. biol.*, 1926, XCV, 353.
- (19) ROSSIER P.-H. — Les déplacements des points isoélectriques du sérum dans les maladies infectieuses aiguës. *Arch. Phys. biol.*, 1927, VI, 129-138.
- (20) ROSSIER P.-H. — Introduction à l'étude des points isoélectriques du sang. *Ann. Méd.* avril 1928, XXIII, n° 4.
- (21) ROSSIER P.-H. — Comparaison entre les points isoélectriques du sérum et du plasma humains. *Arch. Phys. biol.*, 1926, V, 212-221.
- (22) ROSSIER P.-H. — Déplacements des points isoélectriques du plasma et variations de la vitesse de sédimentation des globules rouges. *Arch. Phys. biol.*, 1926, V, 222-234.
- (23) ROSSIER P.-H. et LUCHSINGER R. — Les variations des points isoélectriques du sérum dans la syphilis. *Arch. Phys. biol.*, 1926, VI, 310-315.
- (24) SØRENSEN, LINDERSTRÖM-LANG et LUND ELLEN. — The influence of salt concentration on the acid binding capacity of egg albumine. *C.R. Lab. Carlsb.*, 1926, n° 5-16.
- (25) TOMIOKA T. — Notes sur les points isoélectriques du sérum des aliénés. *Arch. Phys. biol.*, 1936, XIII, n° 1, 56-59.
- (26) VLÈS F. — Précis de Chimie-physique à l'usage des étudiants en Médecine, Paris, Vigot, édit., 1929, 414 pages, 170 fig.
- (27) VLÈS F. — Considérations théoriques sur le point isoélectrique des ampholytes. *Arch. Phys. biol.*, 1925, IV, n° 3, 229-254.
- (28) VLÈS F. — Mesures effectuées sur les points isoélectriques des sérums pathologiques à l'Institut de Physique biologique (1929-1936), Première partie : Techniques. *Arch. Phys. biol.*, 1936, XIII, n° 1, 14-41.

- (29) VLÈS F. — Le problème de la stabilité moléculaire en fonction du pH. *Arch. Phys. biol.*, 1937, XIV, n° 4, 281-300.
- (30) VLÈS F. — Mesures effectuées sur les points isoélectriques des sérums pathologiques à l'Institut de Physique biologique (1929-1936). — II. Exemple de l'évolution des points isoélectriques du sérum pendant une longue durée : étude physico-chimique d'un cas de sarcome suivi pendant 4 ans. *Arch. Phys. biol.*, 1936, XIII, n° 3-4, 205-219.
- (31) VLÈS F. et COULON A. (DE). — Recherches sur les propriétés physico-chimiques des tissus en relation avec l'état normal ou pathologique de l'organisme. *Arch. Phys. biol.*, 1924, IV, n° 1, 43-85.
- (32) VLÈS F. et COULON A. (DE). — Recherches sur les propriétés physico-chimiques des tissus en relation avec l'état normal ou pathologique de l'organisme. — Troisième partie : Recherches sur le sérum humain. *Arch. Phys. biol.*, 1926, V, 161-211.
- (33) VLÈS F. et COULON A. (DE). — Dix ans de recherches relatives à une physico-chimie du cancer : d'une étude des points isoélectriques des constituants de l'organisme, aux essais d'une thérapeutique chez l'homme. *Arch. Phys. biol.*, 1933, XI, n° 1, 1-26.
- (34) VLÈS F. et COULON A. (DE). — Recherches sur les propriétés physico-chimiques des tissus en relation avec l'état normal ou pathologique de l'organisme. — Quatrième partie : Sur les modifications expérimentales de la réceptivité des Souris pour les greffes de tumeurs. *Arch. Phys. biol.*, 1927, VI, n° 2, 22-37.
- (35) VLÈS F. et COULON A. (DE). — Cinquième partie : Nouvelles expériences sur les courbes de réceptivité des Souris pour les greffes de tumeurs. *Arch. Phys. biol.*, 1928, VII, n° 1, 1-24.
- (36) VLÈS F. et COULON A. (DE). — Sixième partie : Notes sur les points isoélectriques des sérums des coqs. *Arch. Phys. biol.*, 1929, VII, n° 2, 55-79.
- (37) VLÈS F. et COULON A. (DE). — Quelques essais sur une action frénatrice vis-à-vis des cancers humains de certains mélanges à base d'acides aminés. *Bull. Av. Méd.*, 1933, CX, n° 41.
- (38) VLÈS F. et COULON A. (DE). — Un problème de physico-chimie pathologique : les propriétés des points isoélectriques du terrain physico-chimique en relation avec le problème du cancer. *Congrès du Cancer*, Madrid, 25-30 octobre 1933, II, 379-391.
- (39) VLÈS F. et COULON A. (DE). — Revue des notions actuelles sur un problème de physico-chimie pathologique. — Les propriétés des points isoélectriques et du terrain physico-chimique dans l'organisme normal ou pathologique ; leur application à l'étude des tumeurs (donne la bibliographie). *Arch. Phys. biol.*, 1929, n° 5, 1-64.

- (40) VLÈS F. et COULON A. (DE). — Bilan des essais thérapeutiques sur cancéreux par la technique à base d'acides aminés. *II^e Congrès du Cancer*, à Bruxelles, 1936, paru en 1937, vol. II, p. 443.
- (41) VLÈS F. et COULON A. (DE). — Essais thérapeutiques à base d'acides aminés sur les cancers spontanés de la Souris. *C.R. Ac. Sc.*, 1933, 197, p. 1779.
- VLÈS F. et COULON A. (DE). — Recherches sur les propriétés physico-chimiques des tissus en relation avec l'état normal ou pathologique de l'organisme. — Dix-huitième partie : Essais de thérapeutique à base d'acides aminés sur les cancers spontanés de la Souris. Appendice : G. HOERNER et J.-L. NICOD. — Anatomie pathologique des tumeurs. *Arch. Phys. biol.*, 1934, XI, n° 2, 135-152.
- (42) VLÈS F. et COULON A. (DE). — Recherches sur les propriétés physico-chimiques des tissus en relation avec l'état normal ou pathologique de l'organisme. — Dixième partie : Nouvelles recherches sur les tumeurs de goudron de la Souris par certains amino-acides. *Arch. Phys. biol.*, 1931, IX, n° 1, 5-28.
- VLÈS F., COULON A. (DE) et NICOD J. — Expériences sur l'action d'amino-acides vis-à-vis des tumeurs de goudron chez la Souris. *C.R. Ac. Sc.*, 1929, 189, 1205.
- (43) VLÈS F., GUNSETT A., HECK-GROSSMANN A., TATAR T. et JACQUEL M. — Observations de trois malades en traitement par la technique VLÈS-DE COULON à base d'acides aminés. *II^e Congrès du Cancer*, à Bruxelles 1936, paru en 1937, vol. II, p. 445.
- (44) VLÈS F., PRAGER M. et BERNSTEIN N. — Sur les relations entre les points isoélectriques du sérum humain et son pouvoir alexique. *C.R. Ac. Sc.*, 1931, 192, p. 1506.
- (45) VLÈS F., UGO A., BOY J., BESSIÈRES-KREIMER S. et TATAR T. — Sur les relations entre les décalages des points isoélectriques musculaires et la virulence d'une infection bactérienne de la Souris. *Bull. Ac. Méd.*, 1937, 117, p. 723.
- VLÈS F., UGO A., BOY J., BESSIÈRES-KREIMER S. et TATAR T. — Recherches sur les propriétés physico-chimiques des tissus en relation avec l'état normal ou pathologique de l'organisme. — Deuxième série. I. Relations entre les points isoélectriques musculaires et la virulence des infections bactériennes. *Arch. Phys. biol.*, 1937, XIV, n° 3, 113-130.
- (46) WEIL J. — Les modifications des protéines du sérum en pathologie. Thèse, Strasbourg, 1930, 76 pages.
- (47) VLÈS F. — Les états physico-chimiques du sérum. Conférence faite à l'Association des Externes et Anciens Externes des Hôpitaux de Strasbourg, Masson, 1938.
- (48) VLÈS F., BESSIÈRES-KREIMER S., TATAR T. — Sur les propriétés physico-chimiques du rouge méthyle et les définitions expérimentales du point isoélectrique. *Soc. Phys. Biol. Fr.* n° 44, 35-41.

Imp- Générale, 2. Cours Sablon, Clermont-Fd

